

THESIS MUNICH 1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

ZUR RESISTENZLAGE GRAMPOSITIVER KOKKEN
GEGENÜBER DEN GEBRÄUCHLICHSTEN
ANTIBIOTIKA

Dagmar Wagner

AUS DEM MAX V. PETTENKOFER-INSTITUT
FÜR HYGIENE UND MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Vorstand: Prof. Dr. Dr. H. Eyer

ZUR RESISTENZLAGE GRAMPOSITIVER KOKKEN
GEGENÜBER DEN GEBRÄUCHLICHSTEN
ANTIBIOTIKA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Dagmar Wagner
aus Kronstadt/Siebenbürgen

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. G. LINZENMEIER
Korreferent:	Prof. Dr. H. EYER
Dekan:	Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 10.5.1966

INHALTSÜBERSICHT

A. EINLEITUNG	5
Aufgabenstellung	5
B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	7
I. Material	7
II. Methodik	7
III. Ergebnisse	9
C. DISKUSSION	21
D. ZUSAMMENFASSUNG	27
E. LITERATUR	29



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. EINLEITUNG

Die steigende Resistenzquote, vor allem bei Staphylokokken und Enterokokken sowie zahlreichen Enterobakterien, stellt ein wichtiges Problem in der Klinik dar.

Trotz zahlreicher Neuerungen und Entdeckungen auf dem Gebiet der Antibiotika, besitzen wir kein Mittel, das den sogenannten "Hospitalismus" beherrscht. Neben gezielter Antibiotikatherapie wird heute wieder auf die große Bedeutung von Asepsis und Antisepsis hingewiesen. Strenge Maßnahmen zur kontrollierten Bekämpfung der sog. "Hauskeime" werden gefordert. Dazu rechnen oft mehrfach resistente Staphylokokken, die schwere Infektionen verursachen (10, 20).

Die Fähigkeit des *Staphylococcus aureus*, gegen jedes Antibiotikum resistent zu werden, zeichnet ihn vor anderen grampositiven Kokken aus (19), vor allem vor Pneumokokken, β -haemolysierenden Streptokokken, weniger vor den Enterokokken.

Als Hauptursache der Resistenzentwicklung wird eine zu niedrig dosierte, verzettelte Antibiotikatherapie, die zur Selektion primär resistenter Keime führt, angesehen (20, 28, 32).

Unter einer Antibiotikatherapie nimmt die Resistenz gegen das verwendete Antibiotikum in geringem Maße zu. Es besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen der Resistenzquote und dem Umfang der Verwendung eines Antibiotikums (2). Um das Aufkommen resistenter Keime in Grenzen zu halten, wird generell eine gezielte und ausreichende Antibiotikatherapie nach vorhergehender Testung der Keime gefordert (3, 18, 26).

Mit der Resistenzbestimmung soll festgestellt werden, ob der Keim empfindlich oder resistent gegen das getestete Antibiotikum ist. Am gebräuchlichsten für den Routinebetrieb sind die sog. Diffusionsteste, bei denen das Antibiotikum auf einen mit Keimen beimpften Nährboden gebracht wird. Nach 24 stündiger Bebrütung läßt sich an Hand des Hemmhofes, der um das Antibiotikum entstanden ist, eine Aussage über die Empfindlichkeit des getesteten Keimes machen (6).

Aufgabenstellung: Es sollten zwei verschiedene Diffusionsteste geprüft werden. Dabei wurde Wert auf eine qualitative Aussage gelegt (19), da sich die Technik der Applikation der Testsubstanz und auch deren Dosierung unterschieden.

Gleichzeitig wurde die Resistenzlage an den Münchener Kliniken festgestellt und mit Untersuchungen, die andernorts gemacht wurden verglichen. Das Beispiel der grampositiven Kokken wurde herausgegriffen, weil es im Rahmen einer international angelegten Untersuchung von Isenberg (11) mit den Ergebnissen in den USA, Japan und Europa verglichen werden sollte.

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Material: Während eines Zeitraumes von 3 Monaten (Oktober - Dezember 1963) wurden 620 Stämme grampositiver Kokken getestet.

Zur Testung gelangten: Staphylokokken, Enterokokken, β -haemolysierende Streptokokken und Pneumokokken.

Das untersuchte Material stammt aus chirurgischen, medizinischen-Kinder- und Frauenkliniken.

Zur genauen Differenzierung wurde bei Staphylokokken die Plasmakoagulase geprüft, bei Enterokokken die Reduktion von Methylenblau, bei den β -haemolysierenden Streptokokken der Bacitracintest (17) und bei Pneumokokken die Optochinempfindlichkeit.

Methodik:

Nährmedien: Die richtige Wahl und Zusammensetzung der Nährmedien ist für das Wachstum der Bakterien von großer Wichtigkeit. Variationen der physikochemischen Bedingungen, des Salzgehaltes oder des pH-Wertes können bei ein und demselben Keim zu sehr unterschiedlichen Testergebnissen führen (14). Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurde größte Sorgfalt auf die Zusammensetzung und Herstellung der Nährböden verwendet.

Als flüssiger Nährboden wurde die sog. Resistenzbouillon für die Subkulturen verwendet. Ihre Zusammensetzung ist folgende: 1000 ml Fleischwasser, 2 g K_2HPO_4 , 3 g NaCl, 1 g Dextrose. Diese Zusammensetzung erlaubt es, auch Sulfonamide zu testen, was bei Peptonzusatz nicht möglich ist (18).

Als feste Nährböden wurden ein "Resistenzagar" gleicher Zusammensetzung d.h. ein Fleischwasseragar ohne Peptonzusatz mit 0,1 % Dextrose, ferner für Pneumokokken und β -haemolysierende Streptokokken Frischblut- oder Kochblutagar verwendet.

Sämtliche Nährböden waren auf ein pH von 7,4 eingestellt.

An Hand zweier Testverfahren zur Resistenzprüfung bakterieller Erreger, wurde das Material aus den verschiedenen Kliniken auf seine Empfindlichkeit gegenüber den gebräuchlichsten Antibiotika untersucht.

Der Verarbeitungsgang war folgender: Von den differenzierten Stämmen stellten wir eine Bouillonaufschwemmung her und bebrüteten diese 5 Stunden bei 37°. Von jedem Stamm wurden zwei Resistenzplatten angelegt. 2 Ösen der

bebrüteten Bouillon wurden auf den Resistenzagar ausgespatelt.

Wir arbeiteten mit der zahnradförmigen Testscheibe nach Angabe von Linzenmeier (18) (Schleicher & Schüll Nr. 23) und den von den Baltimore Biological Laboratory entwickelten und zur Verfügung gestellten Sensi Discs.

Zum Verfahren nach Linzenmeier sei gesagt: Als Substanzträger dient eine zahnradförmige Testscheibe aus Filterpapier, deren Enden mit einem Antibiotikum verschiedener Konzentration getränkt werden können. Diese getränkten, getrockneten Testscheiben werden auf die ausgespatelte Resistenzplatte aufgelegt; nach Bebrütung der Platten bei 37° für 18 Stunden, werden die entstandenen Hemmhöfe abgelesen.

Die Sensi Discs sind aus Filterpapier (Blättchen von 6 mm Durchmesser), die in Röhrchen zu je 25 Stück abgepackt sind. Die Testblättchen können einzeln oder mit einem Dispenser bis zu 8 Stück auf einmal aufgelegt werden.

Der Dispenser besteht aus einer Metalldose, deren Durchmesser genau so groß ist, wie der einer Petrischale. Diese Dose ist mit 8 Löchern versehen, in die die genormten Röhrchen mit den Testblättchen hineingesteckt werden. Die Dose wird über die ausgespatelte Platte gelegt. Mit einem Hebelzug werden gleichzeitig alle 8 Blättchen freigesetzt und nachgedrückt. Nach 18 stündiger Bebrütung können die entstandenen Hemmhöfe abgelesen und ausgemessen werden.

Die zu testenden Antibiotika standen in zwei Konzentrationen zur Verfügung, eine niedrige bei der im Max v. Pettenkofer-Institut geübten Technik, eine hohe bei den von den B.B.L. gelieferten Sensi-Discs.

Penicillin	2 OE	10 OE
Tetracyclin	20	30 γ
Chloramphen.	20	30 γ
Erythromycin	8	15 γ
Oleandomycin	8	15 γ

Nach Bauer und Kirby (1) gelten diejenigen Erreger als empfindlich gegen das getestete Antibiotikum, deren Hemmhöfe bei der Resistenzbestimmung mit Sensi Discs folgende Durchmesser aufweisen:

Penicillin	größer als 28 mm
Tetracyclin	größer als 18 mm
Chloramphen.	größer als 17 mm
Erythromycin	größer als 17 mm
Oleandomycin	größer als 15 mm

Durch die niedrigere Dosierung bedingt, sind die Hemmhöfe bei der zahnradförmigen Testscheibe kleiner, so daß sich für die einzelnen Antibiotika folgende Werte ergeben;

Penicillin	größer als 20 mm
Tetracyclin	größer als 15 mm
Chloramphen.	größer als 15 mm
Erythromycin	größer als 14 mm
Oleandomycin	größer als 12 mm

Ergebnisse:

- 1.) Vergleich der Testmethoden
- 2.) Das untersuchte Material wurde nach folgenden Gesichtspunkten aufgeschlüsselt:
 - a.) Grad der Empfindlichkeit
(nach Hemmhöfen mit Durchmesser in mm)
 - b.) nach dem Ort der Entnahme
 - c.) nach Kliniken
 - d.) Resistenz und Vorbehandlung

Vergleich der Testmethoden

Die Hemmhöfe der zahnradförmigen Testscheibe waren im Durchschnitt 2 - 3 mm kleiner, als die der Sensi Discs, in Relation zu der angegebenen Dosierung. Erwiesenermaßen diffundiert nur eine bestimmte Menge der Testsubstanz von den hochdosierten Blättchen ab. Es kann gesagt werden, daß die Dosierung, wie sie von Linzenmeier angegeben wird, völlig ausreichend ist, um brauchbare Ergebnisse zu erzielen.

a.) Grad der Empfindlichkeit (nach Hemmhöfen mit Durchmessern in mm)

Die Abbildungen 1 - 4 zeigen eine deutliche Gliederung des Materials in resistente und empfindliche Stämme. Lediglich bei Penicillin finden wir Keime, die etwas Penicillinase bilden, und daher weder als empfindlich noch als resistent zu bezeichnen sind. Nach Bauer (1) sind die resistenten Stämme, die Penicillinase produzieren, empfindlich gegen Schwankungen der Keimeinsaat. Aus therapeutischen Gründen werden diese Stämme als "resistent" angegeben, es sei denn, man entschließt sich zu einer hochdosierten Penicillintherapie.

Abb.1

Hemmhofdurchmesser von 160 Staphylokokkenstämmen in mm.
Ablesung der SENSI DISCS.

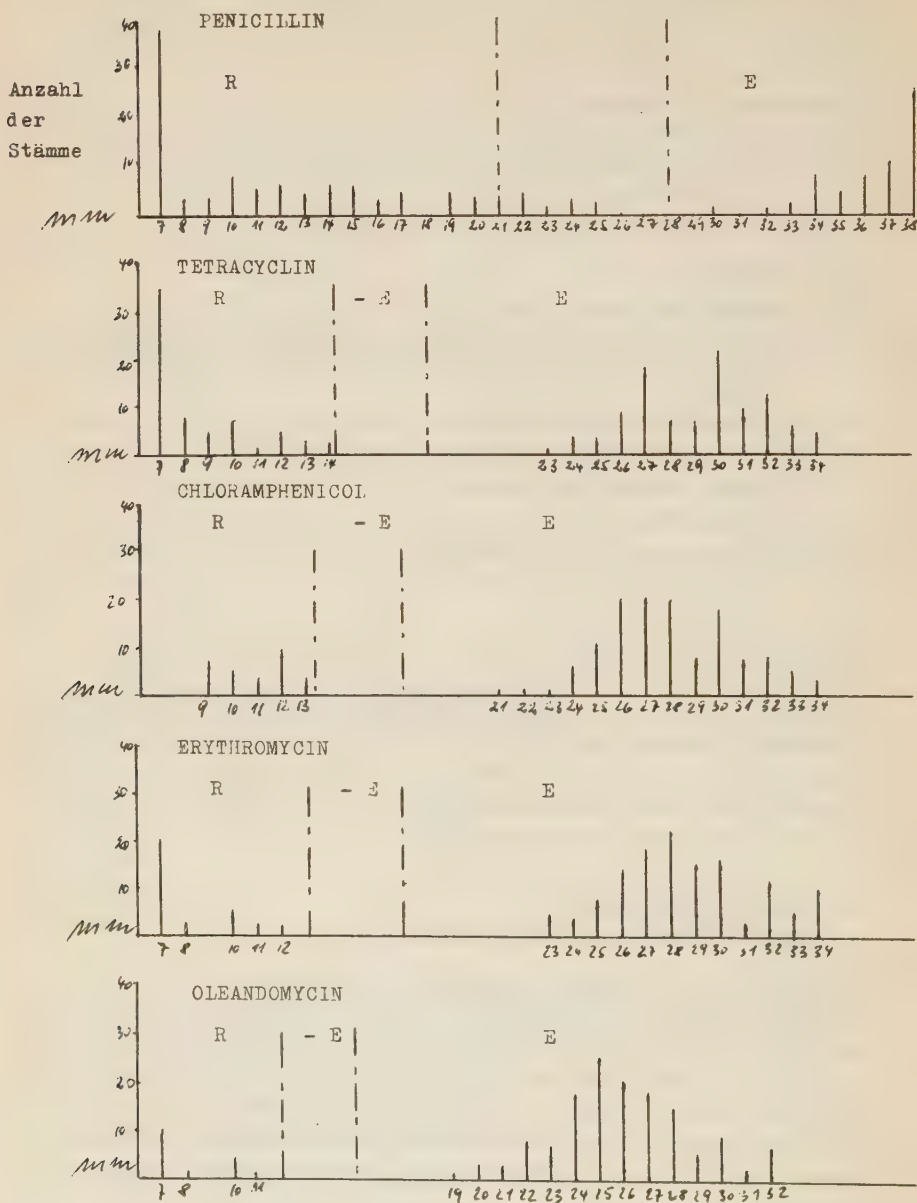


Abb.2

Hemmhofdurchmesser in mm von 160 Staphylokokkenstämmen
Ablesung der ZAHNRADFÖRMIGEN TESTSCHEIBE

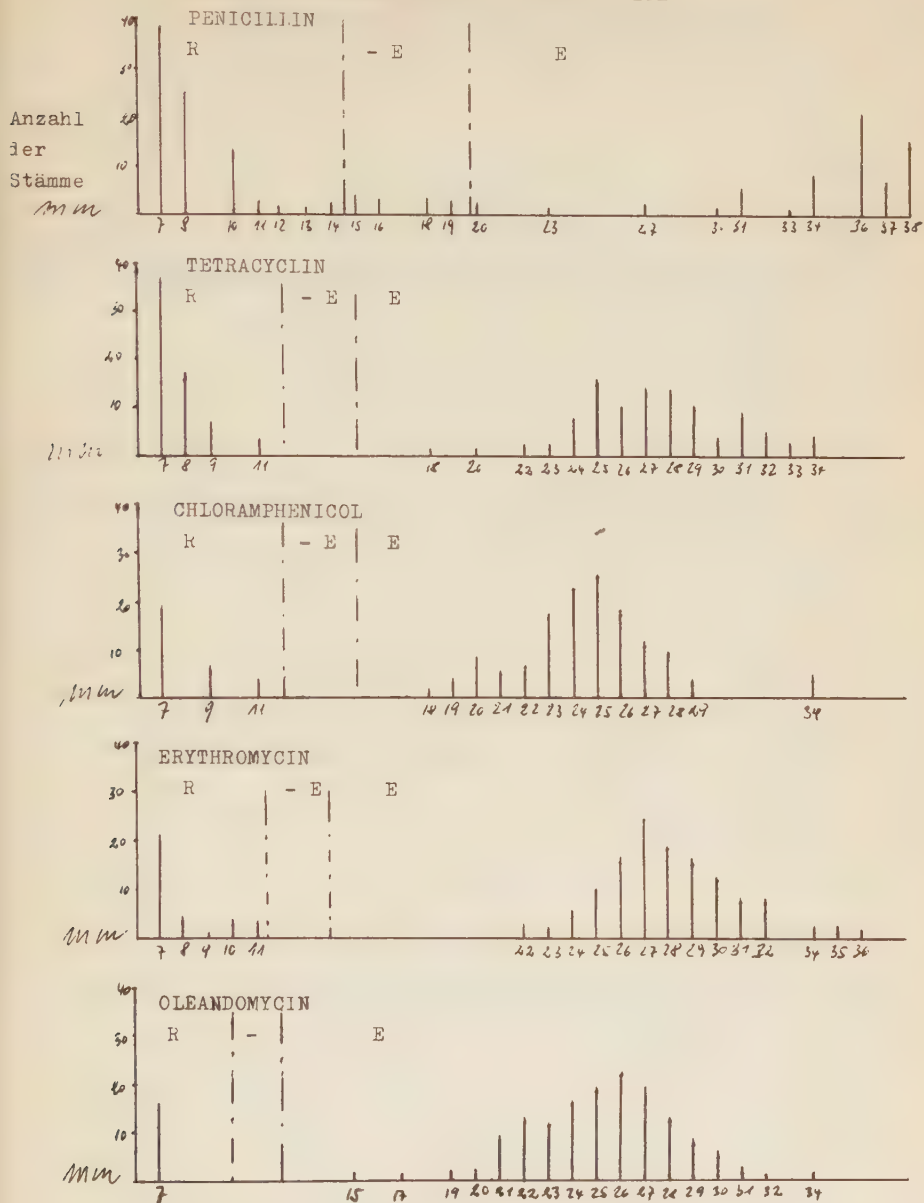


Abb. 3

Hemmhofdurchmesser von 127 Enterokokkenstämmen in mm.

Ablesung der SENSI DISCS

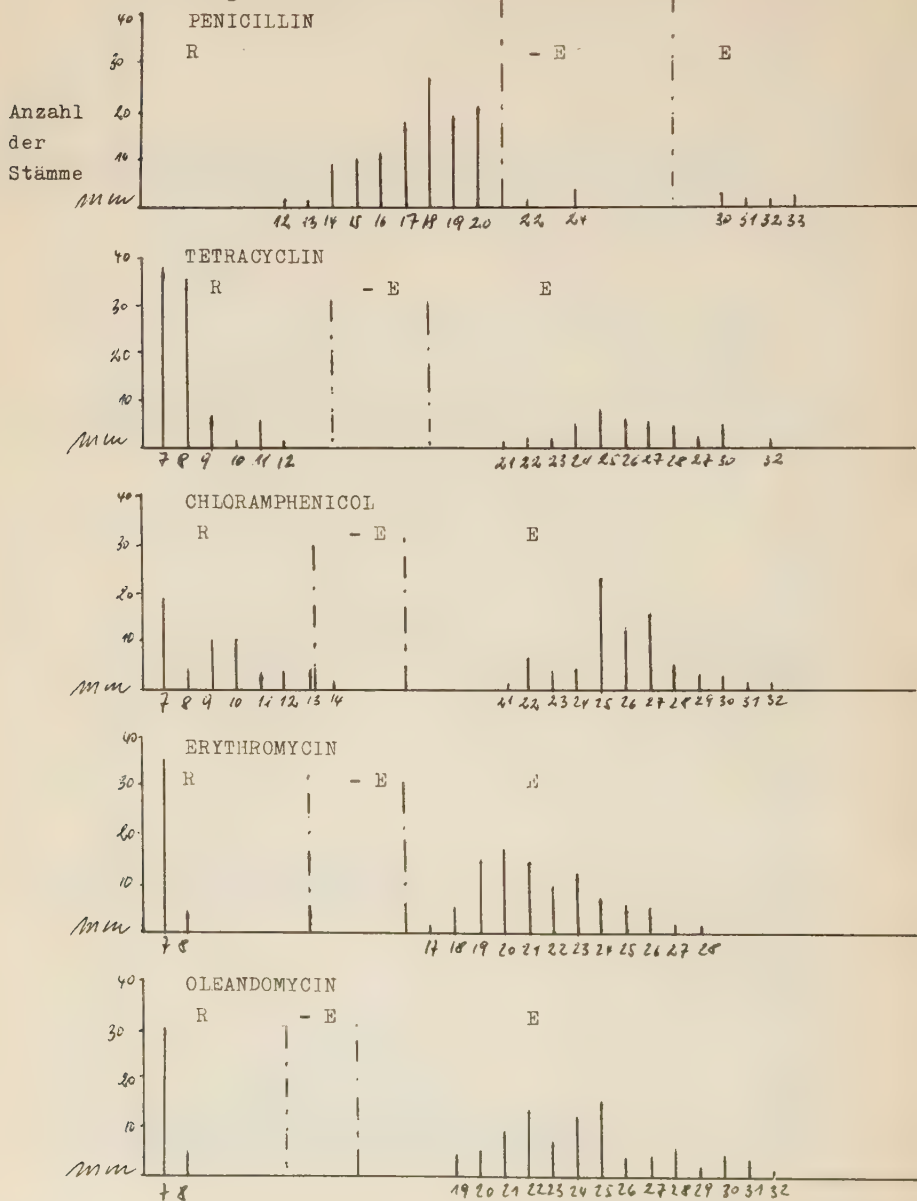
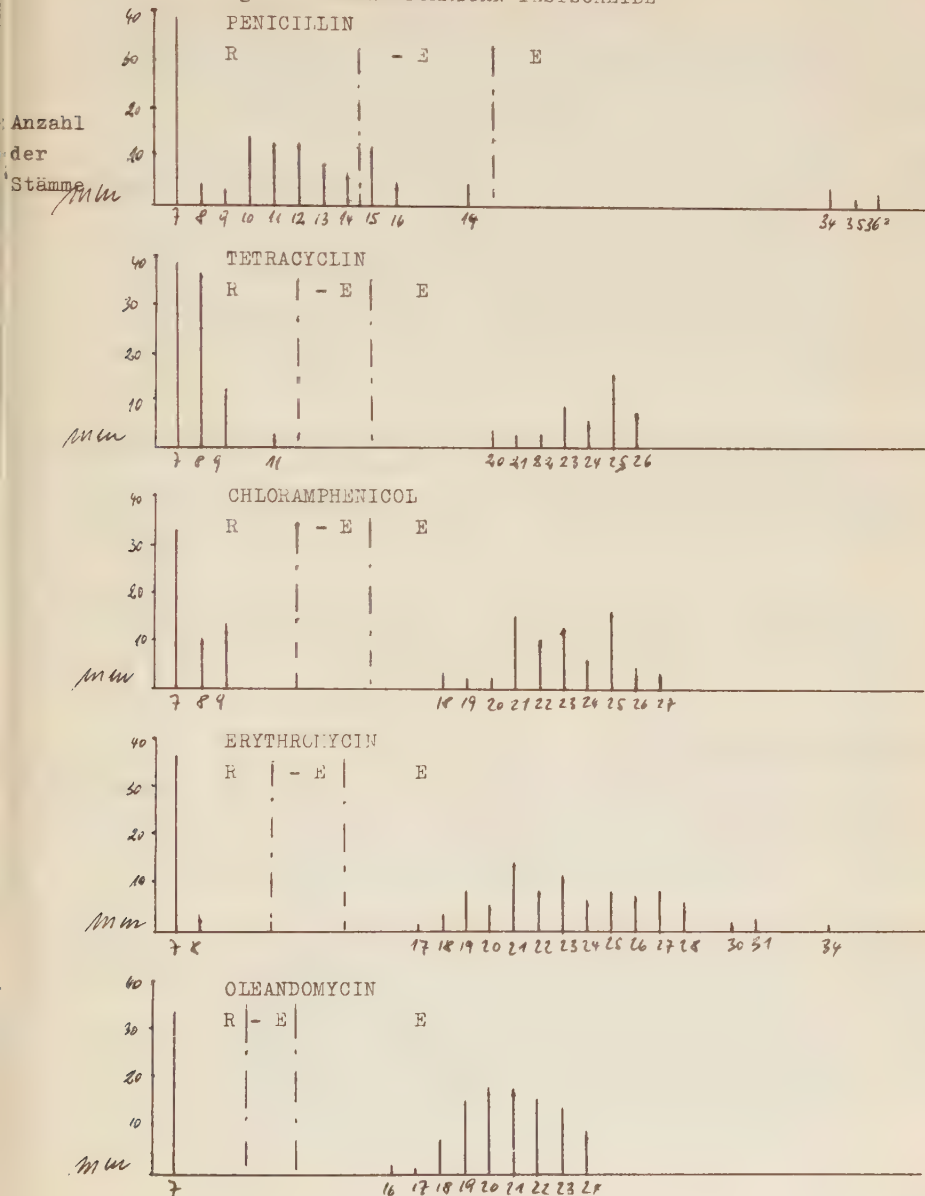


Abb. 4

Hemmhofdurchmesser von 127 Enterokokkenstämmen in mm.

Ablesung der ZAHNRADFÖRMIGEN TESTSCHEIBE



Für die anderen Antibiotika ist die Gruppierung der empfindlichen Stämme bei einem gewissen Hemmhofdurchmesser charakteristisch. Die größten Hemmhöfe finden wir beim Erythromycin, die kleinsten beim Oleandomycin. Das Mittel liegt bei 27 mm.

Obwohl die Sensi Discs wesentlich höher dosiert sind als die zahnradförmige Testscheibe, wirkt sich dieser Umstand nicht entscheidend auf die Größe der Hemmhöfe aus, wie Abb. 1-4 zeigen, da von den Sensi Discs nach einmaligem Auflegen nicht die ganze antibiotische Substanz abdiffundiert.

Die Hemmhöfe, die nach Auflegen der zahnradförmigen Testscheibe abgelesen wurden, unterscheiden sich lediglich darin, daß das Mittel der empfindlichen Stämme bei 25 mm liegt.

Für die Enterokokken (Abb. 3-4) sind ganz allgemein die Hemmhöfe kleiner als bei den Staphylokokken (Abb. 1-2).

Wir haben auch hier eine strenge Trennung des Materials in resistente und empfindliche Stämme. Gegen Penicillin und Tetracyclin ist die Mehrzahl der Keime resistent.

Unsere Untersuchungen umfaßten außerdem 28 β -haemolisierende Streptokokken - und 12 Pneumokokkenstämme.

Alle Pneumokokken und die Mehrzahl der Streptokokken waren gegen die getesteten Antibiotika hochempfindlich. Das Mittel der Hemmhöfe lag bei 30 mm.

Unter den getesteten Streptokokken fanden sich 3 tetracyclinresistente Stämme, die allerdings aus einer einzigen Klinik stammten. Eine gewisse Resistenz gegen Tetracyclin beobachteten auch andere Autoren (12, 13, 16).

b.) nach dem Ort der Entnahme.

Die Tabellen 1-2 geben Aufschluß über die Herkunft des Materials und den Anteil resistenter Stämme an der Gesamtzahl der untersuchten Erreger. Die meisten Proben mit Staphylokokken (Tab. 1) stammten aus Wunden, dem Nasen-Rachenraum, aus Sputen, Haut- und Ohrabstrichen; die Enterokokken vorwiegend aus Urinproben.

Die Resistenzquote der Staphylokokken (Tab. 1) gegen Antibiotika war bei den einzelnen Proben höher, als die Gesamtresistenz. Besonders hohe Resistenzverhältnisse fanden sich bei den Enterokokken aus Urinproben (Tab. 2).

Das Gesamtverhältnis und die prozentuale Verteilung der Mehrfachresistenz von Staphylokokken und Enterokokken geht aus Abb. 5-6 hervor.

Fluidort	penicillin	tetracyclin	Chloramph.	Erythromycin	Oleandom.	Gesamtzahl der Stämme
Ohr	15	8	10	6	2	28
Nase und Rachen	41 (=62, 1 %)	26 (= 39, 3 %)	12 (= 18, 1 %)	17 (= 25, 7 %)	9 (= 13, 6 %)	66
Sputum	23	14	9	7	1	38
Haut und Weichteile	18	13	1	4	1	38
Wunde	51 (= 57, 9 %)	37 (= 42, 0 %)	7 (= 7, 9 %)	13 (= 14, 7 %)	5 (= 5, 6 %)	88
Gastro-Int- Trakt	1	1	-	1	1	3
Knochen u. Gelenke	-	-	-	-	-	4
Blut	2	2	1	1	1	3
Liquor	4	4	-	-	-	4
Auge	5	2	-	2	1	9
Harnwege	25	19	9	8	3	35
Uterus u. Vagina	4	4	1	2	2	8
TABELLE 1:						324

Resistenz der Staphylokokken in Abhängigkeit vom Ort der Entnahme; Zahl der resistenten Keime gegen die geprüften Antibiotika.

Fundort	Penicillin	Tetracyclin	Chloramphen.	Erythromyc.	Oleandom.	Gesamtzahl der Stämme
Ohr	8	1	2	-	-	9
Nase und Rachen	3	2	1	1	1	4
Sputum	2	1	1	1	1	2
Haut und Weichteile	2	2	-	-	-	3
Wunde	16	13	11	5	1	17
Gastro-Int. Trakt	1	-	-	-	-	1
Punktat	2	2	2	2	1	2
Urin	203 (= 96,6%)	148 (= 70,4%)	92 (= 43,8%)	66 (= 31,4%)	67 (= 31,9%)	210
Uterus und Vagina	7	4	1	1	1	8
						256

TABELLE 2:

Resistenz der Enterokokken in Abhängigkeit vom Ort der Entnahme; Zahl der resistenten Keime gegen die geprüften Antibiotika.

c.) nach Kliniken:

Der Anteil der resistenten Staphylokokken ist nach unseren Untersuchungen an den konservativen Kliniken größer, als in chirurgischen Kliniken (Abb. 5). Zu diesem Ergebnis kamen auch andere Autoren (10). Die Trennung in "internistisch" und "chirurgisch" hat sich insofern als günstig erwiesen, als in beiden Abteilungen verschiedene Arten von Krankheiten und Wunden behandelt werden, die diese Aufgliederung rechtfertigen.

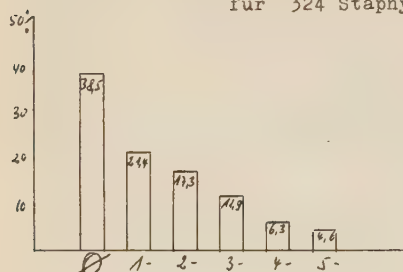
In den konservativen Kliniken überwiegen die mehrfachresistenten Keime, da in vielen Fällen durch die lange Behandlungszeit eine Superinfektion mit Hauskeimen unvermeidbar zu sein scheint.

Für die Enterokokken gilt in verstärktem Maße das über die Staphylokokken Gesagte. Die höchsten Resistenzquoten finden wir in den internistischen Kliniken. Die absolute Resistenz gegen alle getesteten Antibiotika ist besonders auffallend (Abb. 6).

Abb. 5

Prozentuale Verteilung der Mehrfachresistenz

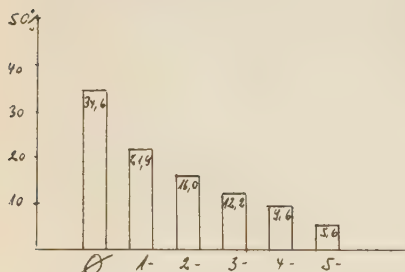
für 324 Staphylokokkenstämme.



Prozentuale Verteilung der Mehrfachresistenz nach Kliniken aufgeschlüsselt.

196 Staphylokokkenstämme.

Konservative Kliniken



Chirurgische Kliniken

128 Staphylokokkenstämme

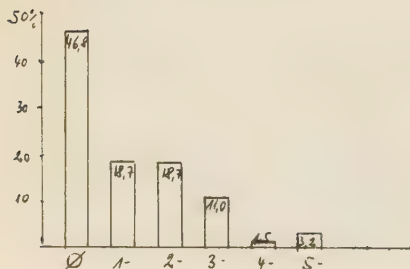
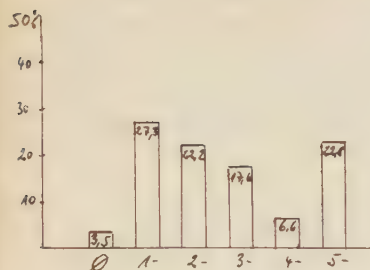


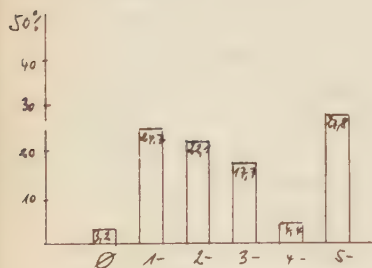
Abb. 6

Prozentuale Verteilung der Mehrfachresistenz
für 256 Enterokokkenstämme.



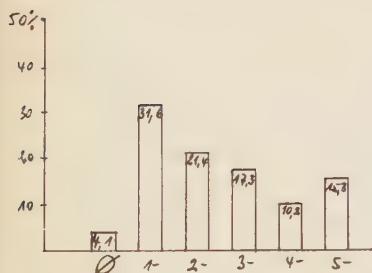
Prozentuale Verteilung der Mehrfachresistenz nach Kliniken
aufgeschlüsselt. 158 Enterokokkenstämme

Konservative Kliniken



Chirurgische Kliniken

98 Enterokokkenstämme



d.) Resistenz und Vorbehandlung

Unter 324 untersuchten Staphylokokkenstämmen waren 44 von Patienten, die mit Antibiotika vorbehandelt waren. Auffallend häufig wurde Chloramphenicol verwendet, bevor durch die bakteriologische Untersuchung das Resistenzbild des betreffenden Keimes festgestellt worden war. Bei der statistischen Auswertung zeigte sich, daß eine Resistenzsteigerung für Chloramphenicol zu verzeichnen war. 13 von 26 "vorbehandelten" Stämmen waren resistent, während von 298 "nichtvorbehandelten" Stämmen nur 48 resistent gegen Chloramphenicol waren.

Die statistischen Berechnungen wurden nach Pearson durchgeführt.

$$P^2 = \frac{N (ad - bc)}{(a+b) (c+d) (a+c) (b+d)} = \frac{324 (3250 - 624)^2}{26 (298) 61 (263)} = 17,975$$

$P < 0,001$. Danach ist der Zusammenhang statistisch stark gesichert.

Für die übrigen Antibiotika konnte kein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen Resistenzquote und Vorbehandlung ermittelt werden.

Unter 256 untersuchten Enterokokkenstämmen waren 47 von Patienten, die mit Chemotherapeutika vorbehandelt waren. Auch hier zeigt sich bei Chloramphenicol ein Resistenzanstieg, der in Bezug zur Verwendung des Antibiotikums zu setzen ist. Von 29 mit Chloramphenicol "vorbehandelten" Stämmen waren 21 resistent, während unter den 227 "nichtvorbehandelten" nur 88 resistente Keime auftraten.

Die statistische Berechnung nach Pearson zeigte einen stark gesicherten Zusammenhang zwischen Antibiotikumverbrauch und Resistenzquote.

$$P^2 = \frac{N (ad - bc)}{(a+b) (c+d) (a+c) (b+d)} = \frac{256 (2919 - 704)^2}{29 (227) 109 (147)} = 11,907$$

$P < 0,001$.

Für die übrigen Antibiotika konnte bei Vorbehandlung kein statistisch gesicherter Zusammenhang festgestellt werden.

C. DISKUSSION

Nach unseren Untersuchungen kann man mit beiden Methoden der Resistenzbestimmung jederzeit reproduzierbare Ergebnisse liefern. Nach Hackl (9) ist das Verfahren nach Linzenmeier nicht nur das rationellste, sondern auch finanziell tragbar, während die Sensi Discs für den Routinebetrieb zu teuer sind.

Ein Nachteil haftete der Verteilung der Testblättchen mit dem Dispenser an; der Hebelmechanismus verklemmte sich oft, daß die Blättchen einzeln mit der Pinzette aufgelegt und nachgedrückt werden mußten, so daß sie nicht plan dem Agar auflagen

Da sämtliche Diffusionsteste orientierenden Charakter haben, können Aussagen über die Größe eines Hemmhofes nur lauten, daß der Erreger empfindlich oder resistent gegen das getestete Antibiotikum ist (6).

Die Deutung der Ergebnisse des Resistenzbildes eines Bakterienstammes sind unbedingt in Relation zu den erreichbaren Blut- und Gewebsspiegeln zu setzen.

Die Wirkstoffmenge muß so bemessen sein, daß der Erreger von Konzentrationen getroffen wird, die auch in vivo erreichbar und wirksam sind. Die Hemmhofgröße ist abhängig von der sog. Prädiffusion; das ist die Geschwindigkeit mit der das Antibiotikum vom Testblättchen abdiffundiert.

Die Löslichkeit des Antibiotikums im Agar ist begrenzt; daher ist eine zu hohe Dosierung der Testsubstanz unnötig (14).

Nach Isenberg (11) hat nur die Art der Keimeinsaat einen Einfluß auf die Hemmhofgröße.

Zur Resistenz der von uns untersuchten grampositiven Kokken: Proben von Urin, Wunden, Rachenabstrichen und Sputen zeigten eine auffallend hohe Resistenz im Vergleich zu anderen Proben. Die Resistenzquote von Staphylokokken und Enterokokken ist bei Material aus "konservativen" Kliniken größer als aus Kliniken mit operativer Tätigkeit.

Die Feststellung, daß bei Verabreichung eines Antibiotikums vor der bakteriologischen Resistenzbestimmung, eine Resistenzsteigerung des betreffenden Erregers gegen das verabreichte Mittel zu verzeichnen war, läßt sich statistisch sichern. Ähnliche Beobachtungen machte Waisbren (33).

In den meisten Fällen gelangte Chloramphenicol zur Anwendung. Vor allem machten Kinderkliniken Gebrauch davon.

Die allgemeine Resistenzquote der Kinderkliniken war nach unseren Untersuchungen nicht höher als an anderen Kliniken; im Gegensatz zu Untersuchungen anderer Autoren (7, 10, 25).

Im vorliegenden Untersuchungsgut konnte übereinstimmend mit anderen Autoren ein Überwiegen der Mehrfachresistenz vor allem gegen Penicillin und Tetracyclin festgestellt werden (27, 29).

Über Streptokokkenresistenz ist bisher in der Literatur noch wenig bekannt geworden. Jones und Finland (12) untersuchten im Zeitraum von Dezember 1953 bis März 1955 195 β -haemolysierende Streptokokken auf ihre Empfindlichkeit gegen 11 Antibiotika. Alle getesteten Stämme waren empfindlich. Die Analyse der Ergebnisse dieser Untersuchungen, verglichen mit den im Jahr 1949 durchgeführten, ergibt, daß die letztuntersuchten Stämme weniger empfindlich gegen Penicillin, Tetracyclin und Chloramphenicol sind, als die zuerst untersuchten. Ausgesprochene Resistenz wurde nicht festgestellt.

Mc. Cormack und Kaye (5) untersuchten im Jahr 1960/61 95 β -haemolysierende Streptokokkenstämme auf ihr Verhalten gegenüber einzelnen Antibiotika. Sie fanden 20 % tetracyclinresistente Stämme, bei Patienten, die in engem Kontakt zu Krankenhäusern standen.

Auch Kuharic und Kirby (16) fanden 1960 unter 218 getesteten Streptokokken 20 % tetracyclinresistente Stämme. Die meisten Erreger stammten von Patienten mit klinischem Infekt. Sie stellten daher die Forderung auf, Tetracyclin nicht zur Rheumathismusprophylaxe zu verwenden.

Die Tabellen 3-4 geben Aufschluß über die Resistenzverhältnisse von Staphylokokken und Enterokokken über mehrere Jahre gegen die einzelnen Antibiotika.

Interessant ist die Tatsache, daß sich die Resistenzlage der Staphylokokken in den letzten Jahren nicht wesentlich verändert hat, wie ein Vergleich mit den von Linzenmeier durchgeführten Untersuchungen zeigt.

Eine Gegenüberstellung unserer Untersuchungen mit denen anderer Autoren zeigt für Enterokokken erheblich höhere Resistenzquoten an den Münchener Kliniken als z.B. in der Kölner Untersuchung (8). Auffallend hoch ist die Resistenz ausser gegen Penicillin auch gegen Tetracyclin und Chloramphenicol.

TABELLE 3:

Vergleiche von Resistenzergebnissen verschiedener Autoren.

Staphylokokken

Autor	Schmidt und Tartler (31)	Blaurock und Adamczyk (3)	Linzenmeier (22)	Ritzerfeld (30)	eigene Untersuchungen
Jahr	1959	1959	1959	1959	1963
Stämme	627	2539	1457	unbekannt	324
resistent	%	%	%	%	%
PENICILLIN	66,2	70,0	70,0	70,0	57,3
TETRACYCLIN	14,6	17,0	45,0	36,0	40,0
CHLORAMPHENICOL	26,8	18,0	10,0	23,0	15,4
ERYTHROMYCIN	6,2	-----	20,0	-----	18,9

TABELLE 4:

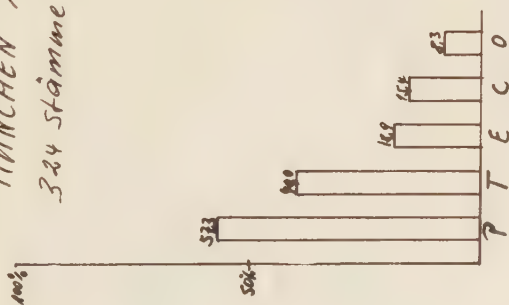
Vergleiche von Resistenzergebnissen verschiedener Autoren.

Enterokokken

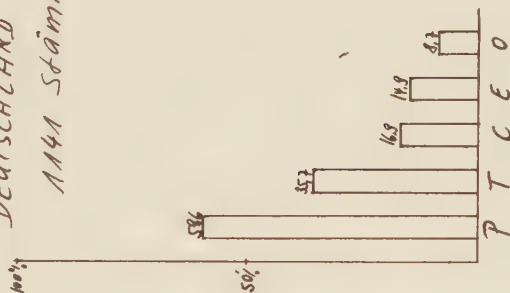
Autor	Ritzerfeld (30)	Schmid (31)	Gröschel (8)	eigene Untersuchungen
Jahr	1959	1959	1962	1963
Stämme	unbekannt	unbekannt	365	256
resistent	%	%	%	%
PENICILLIN	89,0	-----	90,0	94,9
TETRACYCLIN	62,0	31,0	32,0	68,5
CHLORAMPHENICOL	20,0	51,0	22,0	43,5
ERYTHROMYCIN	45,0	20,0	10,0	30,9
OLEANDOMYCIN	-----	-----	11,0	27,1

Resistenzlage der Staphylokokken gegen 5 getestete Antibiotika,
nach einer Aufstellung von Isenberg (14).

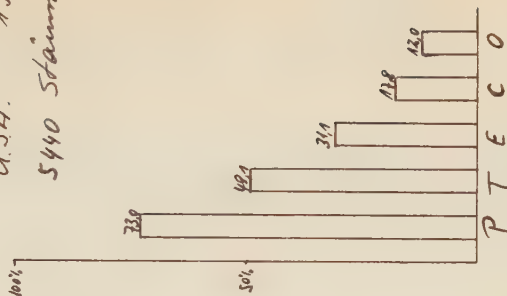
MÜNCHEN 1963
324 Stämme



DEUTSCHLAND 1963
1141 Stämme

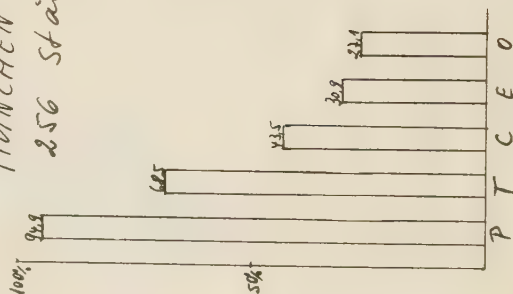


U.S.A. 1963
540 Stämme

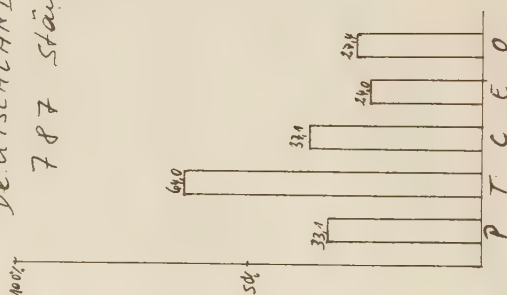


Resistenzlage des Enterokokken gegen 5 getestete Antibiotika; nach einer Aufstellung von Jochenburg.

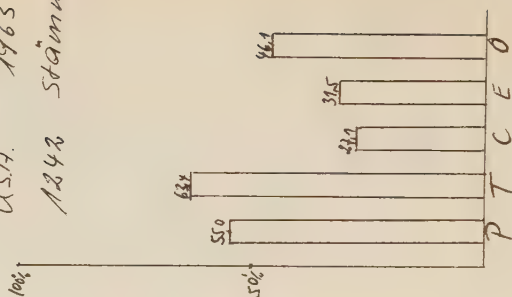
MÜNCHEN 1963
256 Stämme



DEUTSCHLAND 1963
787 Stämme



U.S.A. 1963
1242 Stämme



D. ZUSAMMENFASSUNG

Im Diffusionstest wurden das Verfahren nach Linzenmeier, eine zahnradförmige Testscheibe, und die von den Baltimore Biological Laboratories entwickelten Sensi Discs auf ihre Verwertbarkeit im Routinebetrieb untersucht und miteinander verglichen.

Beide Verfahren sind gleichwertig: Allerdings sind die Sensi Discs für den Routinebetrieb zu kostspielig.

Die gebräuchlichsten Antibiotika wurden auf ihre Wirkung in vitro gegenüber grampositiven Kokken untersucht. Folgende Antibiotika standen zur Verfügung: Penicillin, Tetracyclin, Chloramphenicol, Erythromycin und Oleandomycin.

Die meisten Staphylokokken reagierten gegenüber Oleandomycin empfindlich. Es folgten Chloramphenicol und Erythromycin.

Gegen die Enterokokken war keines der untersuchten Antibiotika besonders gut wirksam. Am wenigsten ausgeprägt war die Resistenz gegen Oleandomycin, Erythromycin und Chloramphenicol.

Bei den β -haemolysierenden Streptokokken und Pneumokokken waren alle getesteten Antibiotika gleich gut wirksam. Bei den Streptokokken traten 3 tetracyclinresistente Stämme auf.

Auf Grund unserer Untersuchungen kann gesagt werden, daß die Resistenzbestimmung mit standardisierten Testverfahren einen hohen Grad an Zuverlässigkeit bietet.

Mein Dank gilt dem Vorstand des Max. v. Pettenkoferinstitutes für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Universität München, Herrn Prof. Dr. Dr. H. EYER, der mir die Durchführung der Arbeit am Institut ermöglichte.

Herrn Prof. Dr. G. LINZENMEIER möchte ich besonders herzlich danken für die Überlassung des Themas und für die tatkräftige Hilfe und die vielen wertvollen Ratschläge.

E. LITERATUR

- 1.) Bauer A.W. Perry D.M. Single Disc Antibiotic Sensitivity testing of Staphylococci.
Analysis of Technic and Results
A.M.A. Arch. Int. Med. 104, 208 - 216 (1959)
- 2.) Bauer A.W. Perry D.M. Drug Usage and Antibiotic Susceptibility of Staphylococcus aureus.
J. Amer. med. Ass. 173, 475 - 480 (1960)
- 3.) Blaurock G. und Adamczyk B. Zur Sensibilitätstestung pathogener Mikroorganismen.
Dtsch. Gesundheitsw. 49/50 2419-23 (1960)
- 4.) Cheatele E. Results of a Data Processing Method applied to the Clinical Bacteriology Laboratory.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 35 - 42 (1962)
- 5.) Cormack R. Mc. Kaye D. Resistance of group A Streptococci to Tetracycline.
New England Journal of Medicine 267, 323-326 (1962)
- 6.) Gellert R. Biologische in vitro Testung der antibiotischen Wirkung.
I. Mitteilung: Die Testmethoden
Monatshefte für Tierheilkunde 5, 88-100 (1956)
- 7.) Götz O. und Arco-Zinneberg M. Staphylokokken und Antibioticaresistenz.
Arch.f.K.heilkde 156, 240-247 (1958)
- 8.) Gröschel D. Die derzeitige Antibioticaempfindlichkeit von Enterokokken.
Med. Welt 22, 1240-1242 (1962)
- 9.) Hackl G. Rationalisierungsversuche im Laborbetrieb.
Das medizinische Laboratorium 11, (1964)
- 10.) Hepburn Ch. Das Resistenzbild des Staphylococcus aureus.
Zbl.f.Bakt. I. Orig. 185, 14-40 (1962)

- 11.) Isenberg H. A Comparison of nationwide microbial Susceptibility Testing using standardized Discs.
Health Laboratory Science 3, 85-256 (1964)
- 12.) Jones W. Finland M. and Feldman H. Susceptibility of haemolytic Streptococci other than those of group D to eleven Antibiotics in vitro.
Journal of clinical Pathology 2, 159-169 (1957)
- 13.) Kaipainen W.J. and Palva J.P. Sensitivities of β -haemolytic Streptococci. Studies with scarlet fever patients treated with Penicillin and Tetracycline.
Am. Med. Exp. Fenn. 37, 1-8 (1959)
- 14.) Klein P. Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis.
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957)
- 15.) Krynski S. et Becla E. Sensibilité des Staphylocoques des Microcoques des Sarcines aux Antibiotiques.
Revue Francaise d'Etudes Cliniques et Biologiques.
8, 861-869 (1962)
- 16.) Kuharic H.A. Roberts C.E. Tetracycline resistance of group A β -haemolytic Streptococci.
J. Amer. med. Ass. 174, 1779-82 (1960)
- 17.) Legler F. und Burkhardt T. Über die Zuverlässigkeit des Bacitracintestes bei der Bestimmung der A.-Streptokokken.
Zbl. Bakt. I. Orig. 168, 385-388 (1957)
- 17a.) Legler F. Die Entwicklung der Staphylokokken-Empfindlichkeit gegen Antibiotika in den Jahren 1959 - 1963
Arzneim.-Forsch. 14, 1361-1362 (1964)
- 18.) Linzenmeier G. Zur Bewertung einer vereinfachten Hemmhofmethode.
Zbl. Bakt. I. Orig. 167, 327-329 (1956)

- 19.) Linzenmeier G. Zur Antibiotica und Sulfonamid Empfindlichkeit einiger praktisch wichtiger Bakterien. Dt. Med. Wschr. 81, 965-968 (1956)
- 20.) Linzenmeier G. Bakteriologische Probleme der Antibiotica-therapie. Medizinische 11 u. 12 1-28 (1957)
- 21.) Linzenmeier G. und Zeit P. Staphylokokkeninfektionen in einer Kinderklinik während der zeitweiligen Umstellung auf ein einziges Antibioticum. Med. Kl. 54, 47-52 (1959)
- 22.) Linzenmeier G. Desarollo de la Resistencia de Staphylococcus aureus. Medicina Panamericana 12, 384-389 (1960)
- 23.) Linzenmeier G. Die bakterielle Resistenzbestimmung. Das ärztliche Laboratorium 11/12 301-312 (1962)
- 24.) Lutz A. et Hofferer M.J. Recherches sur l'Evolution de la Résistance des Entérocoques aux Antibiotiques usuels de 1950 à 1956 Annales de l'Institut Pasteur 93, 616-623 (1957)
- 25.) Metz H. und Stehr Die Resistenzlage praktisch wichtiger Keime im Säuglings- und Kindesalter. Münch. med. Wschr. 37, 1376-79 (1958)
- 26.) Naumann P. Zum gegenwärtigen Stand der mikrobiologischen Resistenzbestimmung. Zbl. Bakt. I. Orig. 184, 392-99 (1962)
- 27.) Niepmann W. Untersuchungen über die Resistenz von Staphylokokken gegen gebräuchliche Antibiotica in einer westdeutschen Großstadt von 1952-1955. Die Medizinische 11, 378-382 (1956)
- 28.) Ortel S. Über die Penicillinresistenz der Staphylokokken. I. und II. Mitteilung Zbl. Bakt. I. Orig. 162, 187-210 (1955)

- 29.) Peter H. Ergebnisse von bakteriologischen Resistenzprüfungen in den Jahren 1953-58.
Med. Welt 20, 1100-1103 (1960)
- 30.) Ritzerfeld W. Erhebungen zur Bakterienresistenz gegen antibiotische Substanzen über einen Zeitraum von 10 Jahren.
Arch. f. Hyg. 5, 362-375 (1961)
- 31.) Schmidt G.,
Tartler G.,
Berdau W. Untersuchungen über das Verhalten von Staphylokokken, Enterokokken, Escherichia coli und Proteusbakterien gegenüber einigen antibiotisch wirksamen Substanzen während der Jahre 1955-59.
Dtsche Gesw. 18, 963-968 (1960)
- 32.) Waisbren W.A.
Strelitzer C.L. A five years Study of the Antibiotic Sensitivities and cross Resistances of Staphylococci in a general hospital.
Antibiotics Annual 1957-58 350-364
- 33.) Waisbren W.A.
Strelitzer C.L. Antibiotic Sensitivities of Staphylococci isolated before and after patients were given Antibiotics.
Amer. J. med. Sci. 238, 220-26 (1959)
- 34.) Warnecke B.
Wernicke H. Zur Epidemiologie und Bakteriologie der resistenten Staphylokokken.
Münch. med. Wschr. 98, 1274-77 (1956)

LEBENS LAUF

Ich wurde am 10. Januar 1937 als Tochter des Dipl. Kaufmanns Hans Wagner und seiner Frau Grete geb. Farsch, in Kronstadt/Siebenbürgen geboren. In Heldsdorf bei Kronstadt besuchte ich von Herbst 1944 bis Sommer 1951 die Volksschule.

Im Januar 1945 wurde mein Vater zur Zwangsarbeit nach Russland deportiert und im Herbst 1947 nach Deutschland entlassen.

Im Herbst 1951 kamen meine Mutter, meine Schwester und ich im Rahmen der Familienzusammenführung durch die Hilfe des Roten Kreuzes nach Deutschland.

Von November 1951 bis Ostern 1954 besuchte ich die städtische Luisenschule, ein neusprachliches Gymnasium, in Düsseldorf.

Von Ostern 1954 bis Ostern 1958 war ich im Internat in Stift Keppel Krs. Siegen, wo ich das neusprachliche Mädchengymnasium besuchte. Im März 1958 legte ich die Reifeprüfung ab.

Das Studium der Zahnheilkunde begann ich im SS 1958 in Göttingen. Im Sommer 1959 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Hier bestand ich im Oktober 1960 das Physikum, die zahnärztliche Prüfung am 14.8.63.

Seit dem 1. Januar 1964 bin ich als Assistentin in kieferorthopädischer Ausbildung tätig.

